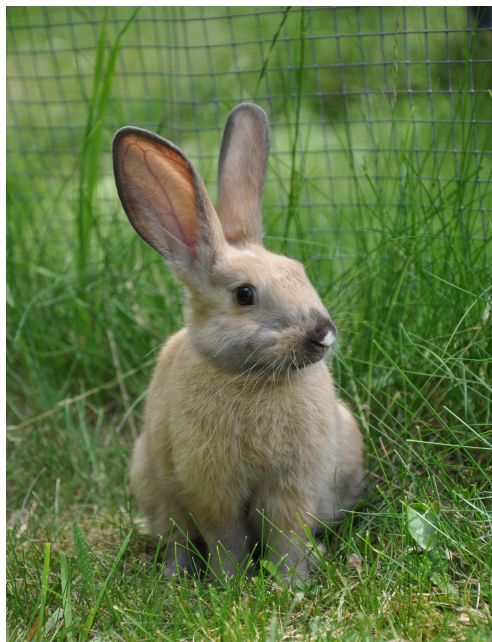




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Koccidier hos tamkanin

Frida Hardenberg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 48

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Koccidier hos tamkanin

Coccidia in domestic rabbits

Frida Hardenberg

Handledare:

Anna Lundén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Omslagsbild: Frida Hardenberg

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 48
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Kanin, koccidier, koccidiosis, *Eimeria*, prevalens, patogenes, patogenicitet symptom

Key words: Rabbit, coccidia, coccidiosis, *Eimeria*, prevalence, pathogenesis, pathogenicity, symptom

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Kaninens tarmkanal.....	3
Anatomi och fysiologi.....	3
Levern.....	4
Parasiternas livscykel	4
Koccidier hos kanin.....	5
Arter	5
Prevalens	5
Patologi och patogenicitet	6
Infektionsdos och mortalitet.....	7
Immunitet	8
Synergi med andra patogener	8
Diskussion	8
Prevalens	8
Faktorer som påverkar sjukdomsbilden	9
Konklusion	11
Litteraturförteckning	11

SAMMANFATTNING

Koccidier (*Eimeria* spp) är encelliga parasiter som kan angripa antingen tarmkanalen eller lever och gallgångar hos tamkaniner. Sjukdomar i digestionskanalen är ofta komplexa och utgör ett stort problem hos kaniner världen över. Faktorer som påverkar sjukdomsförekomst och förlopp är således av intresse att belysa. Denna litteraturstudie överblickar parasitens livscykel, patogenes och faktorer som påverkar sjukdomsbilden. *Eimeria* spp är vanligt förekommande bland kaniner och orsakar framförallt sjukdom runt avvänjning. Under parasitens livscykel skadas framförallt epitelceller i tarmen eller celler i lever och gallgångarna. Symptomen kan variera från en något minskad tillväxt till allvarlig diarré och dödsfall. Subkliniska infektioner förekommer också. Sjukdomens allvarlighetsgrad är till stor del beroende av omständigheter som art av parasit, ålder på värdjuret, tidigare infektioner, infektionsdos samt förekomst av andra patogener.

SUMMARY

Coccidia (*Eimeria* spp) are single-celled parasites that can infect either the intestinal tract or the liver and bile ducts of domestic rabbits. Diseases in the digestive system constitute a major problem in rabbits worldwide and factors involved are often complex. This study provides an overview of the life cycle of the parasites, the pathogenesis of rabbit coccidiosis and parameters that can influence the course of the disease. *Eimeria* spp are common and particularly affects young rabbits around the time of weaning. During its life cycle the parasites damage epithelial cells in the intestine, or hepatocytes and epithelial cells in the bile ducts. Symptoms can vary from a slightly reduced weight gain to severe diarrhoea and death. Subclinical infections also occur. The severity of the disease largely depends on factors such as species of parasite, infection dose, age of the host animal, previous infections and the presence of other pathogens.

INLEDNING

Koccidier är en mycket stor grupp encelliga intracellulära parasiter (protozoer) som framförallt angriper gastrointestinkanalen hos däggdjur och fåglar (Taylor et al., 2007). Det är dock främst släktena *Eimeria* och *Isospora* som vanligtvis brukar kallas koccidier och ger upphov till den sjukdom som kallas koccidiosis. I detta arbete är *Eimeria* i fokus då det är arter från det släktet som drabbar kanin. Dessa parasiter är både vävnads- och värddjursspecifika och de flesta värddjur kan infekteras av flera olika *Eimeria*-arter.

Kaninen (*Oryctolagus cuniculus*) är ett djur som är vanligt till såväl sällskap som kött- och skinnproduktion samt som försöksdjur. Kaninens breda användningsområde gör att frågor kring dess sjukdomar och välbefinnande är viktiga. Sjukdomar i digestionskanalen är en av de vanligaste orsakerna till ohälsa hos kaniner och ungar runt avvänjning är extra känsliga (Harcourt-Brown, 2003). En orsak till sådana problem är angrepp av patogena mikroorganismer. Sjukdomsbilden är ofta komplex med många olika agens involverade, däribland koccidier (Peeters et al., 1984). Syftet med denna litteraturstudie är att överblicka hur *Eimeria* spp påverkar tamkaninens hälsa genom att sammanställa hur vanligt förekommande dessa parasiter är, hur de kan orsaka sjukdom samt olika faktorer som kan påverka sjukdomsbilden. För att få en ökad förståelse för hur parasiterna påverkar djuren kommer en kortare beskrivning av kaninens tarmsystem samt parasiternas livscykel ges inledningsvis. Diagnostik, behandlingsalternativ eller sjukdomskontroll kommer inte att beröras i detta arbete.

MATERIAL OCH METODER

Arbetet är en litteraturstudie. Vid sökning efter vetenskapliga artiklar användes framför allt databaserna Web of Knowledge och PubMed som bägge är omfattande och har ett stort antal veterinärmedicinska referenser. Endast artiklar som publicerats de senaste tio åren togs med i sökningarna för att undvika inaktuella fakta. Vid kartläggning av parasitens förekomst i kaninpopulationer användes sökslingan: Topic=(rabbit) AND Topic=(eimeria OR coccid*) AND Topic=(prevalence OR occurrence). Denna gav 20 träffar i Web of Knowledge och 29 träffar i PubMed. För sökningar av parasitens inverkan på värddjuret och dess hälsa användes: Topic=(rabbit) AND Topic=(eimeria OR coccid*) AND Topic=(symptom OR clinical OR patholog* OR pathogen* OR mortality OR dead OR death*). Denna gav 88 träffar i Web of Knowledge och 66 träffar i PubMed. Ytterligare referenser hittades i de artiklarna som sökningarna ovan genererat. Artiklar äldre än tio år har används i de fall där inte nyare kunde bidra med likartad information. För uppgifter som kan anses som vedertagen kunskap användes kurslitteratur från Veterinärprogrammet vid SLU.

KANINENS TARMKANAL

Anatomi och fysiologi

Kaniner är enkelmagade grovtarmsjäsare vars tarmsystem består av tunntarm (duodenum, jejunum och ileum) samt tjocktarm (ceacum, colon och rectum) (Harcourt-Brown, 2003).

Tarmslemhinnan är uppbyggd av tre lager. Ett encelligt epitellager mot lumen efterföljt av lamina propia med mesenkymala celler och slutligen muscularis mucosa. Epitelcellerna utgör en barriär som tillåter absorption av vatten, näringsämnen och joner men hindrar bakterier och andra patogener att komma in i kroppen. Skadas denna barriär kan det ge upphov till försämrat näringsupptag och/eller andra problem som inflammationer eller diarré (Gelberg, 2012).

Väggen i tunntarmen är veckad och har fingerliknande utskott, så kallade villi. Dessa saknas dock i colon och ceacum. I tarmväggen finns även kryptor med sekretoriska celler (Sjaastad et al., 2010). Epitelet förnyas genom proliferation i basen av kryptorna, de nya cellerna migrerar sedan upp mot ytan och när de dör stöts de ut i tarmens lumen (Grant & Specian, 2001). Denna process tar cirka tre dagar.

Epitelcellerna på villi i tunntarmen absorberar vatten, joner samt de näringsämnen som brutits ned i tarmen (Sjaastad et al., 2010). Samtidigt sker sekretion av vatten, joner och mucus från kryptcellerna. I övergången mellan tunntarm och tjocktarm sitter blindtarmen (ceacum) som hos kaniner är mycket stor (Harcourt-Brown, 2003). I tjocktarmen absorberas vatten och joner. Det sker även en mikrobiologisk nedbrytning av kolhydrater och proteiner samt en absorption av de näringsämnen som bildas, denna mikrobiella aktivitet sker hos kaniner främst i ceacum (Harcourt-Brown, 2003).

Levern

Levern har flera viktiga funktioner i digestionsapparaten. Bland annat producerar den galla, lagrar vitaminer och glukos, bryter ned och producerar proteiner samt metaboliserar kroppsegna och främmande ämnen som exempelvis läkemedel eller gifter (Sjaastad et al., 2010). Levern spelar även en viktig roll i immunförsvaret då den bland annat producerar akutfasproteiner och innehåller ett stort antal immunologiska celler från både det medfödda och det förvärvade immunförsvaret (Gelberg, 2012). Levern medverkar i och med detta i immunförsvaret mot både systemiska och lokala infektioner.

PARASITERNAS LIVSCYKEL

Eimeria-koccidiernas livscykel är komplex och består av både asexuell och sexuell reproduktion. Livscykeln är direkt och involverar alltså endast ett värdjur (Taylor et al., 2007).

Infekterade djur utsöndrar osporulerade oocystor via avföringen. I omgivningen sporulerar oocystorna och blir därmed infektiösa. Under sporuleringen delas oocystans kärna och cytoplasma till fyra sporocystor. Massan inom dem delas i sin tur i två avlånga sporozoiter. När denna process är färdig är oocystorna infektiösa. Tiden detta tar beror på förutsättningar som temperatur, fuktighet och syretillgång samt vilken *Eimeria*-art det rör sig om. Under normala förhållanden tar det vanligtvis cirka 2-4 dagar.

Djur infekteras oralt av sporulerade oocystor. Sporocystorna frigörs och sporozoiterna infekterar epitelcellerna och kallas nu trofozoiter. Trofozoiterna delas ett antal gånger och bildar en meront (schizont) som består av en mängd kärnförsedda merozoiter. När denna process är klar brister epitelcellerna och merozoiterna kan infektera nya celler. Denna cykel är asexuell och upprepas en eller flera gånger innan den övergår i den sexuella förökningsfasen.

Den sexuella fasen av reproduktionen börjar med att merozoiterna formas till honliga macrogametocyter respektive hanliga microgametocyter. Microgametocyterna delar sig och bildar ett flertal microgameter som frisätts och penetrerar macrogametocyterna varefter en sammansmältning av gameterna sker vilket resulterar i en zygot. Kring denna formas en kraftig vägg och resultatet blir en oocysta som utsöndras i avföringen. Den motståndskraftiga oocystväggen gör att oocystorna är mycket tåliga för både kemiska och fysiska behandlingar i omgivningen (Taylor et al., 2007).

KOCCIDIER HOS KANIN

Arter

I dagsläget finns elva kända koccidie-arter som infekterar kanin. Alla tillhör släktet *Eimeria* och är följande: *E. stiedai*, *E. media*, *E. intestinalis*, *E. coecicola*, *E. magna*, *E. exigua*, *E. perforans*, *E. flavescens*, *E. irresidua*, *E. piriformis* samt *E. vej dovskyi* (Taylor et al., 2007). *E. stiedai* är unik i avseendet att den angriper lever och gallgångar, resterande arter parasiterar olika delar av tarmen. Pakandl (2009) nämner i sin översiktsartikel att ytterligare ett par arter har beskrivits i litteraturen men att det med största sannolikhet rör sig om samma arter som redan finns beskrivna. De elva arterna skiljer sig åt bland annat med avseende på form, storlek (El-Shahawi et al., 2012) och patogenicitet (Qiao et al., 2012).

Skillnader i livscykeln mellan arter består i antal asexuella cykler, sporulationstid, vilket område i tarmen de parasiterar samt deras primära placering i slemhinnan (Taylor et al., 2007). Exempelvis har *E. flavescens* fem asexuella cykler varav de första sker i jejunum- och ileums kryptor och nedre delarna av villi (Pakandl et al., 2003). De senare stadierna utvecklas i ceacums, först i det ytliga epitelet och slutligen i kryptorna. *E. intestinalis* har däremot fyra asexuella cykler och finns i ileums kryptor och villi (El-Shahawi et al., 2012; Licois et al., 1992) medan *E. magna* endast håller sig till villi men kan förekomma i hela tunntarmen (Shazly et al., 2005).

Prevalens

Infektioner med *Eimeria* spp är vanligt förekommande över hela världen hos både vilda och tama kaniner (Taylor et al., 2007). I en studie i nordvästra Kina undersöktes totalt 1622 avföringsprover från 69 besättningar. Av dessa var 78,11 % positiva (1267/1622) (Qiao et al., 2012). I den studien ingick endast obehandlade djur. I en något mindre studie i Kina undersöktes 408 avföringsprover från 48 besättningar där djuren fått förebyggande behandling med koccidiostatika, prevalensen var där 41,9 % (201/408) (Jing et al., 2011). Hos dessa djur mättes även oocystor per gram feaces, kaninungar hade i snitt 84 050 OPG jämfört med vuxna djur som hade 7 138 OPG. I bägge studierna sågs en signifikant högre prevalens hos unga

djur jämfört med vuxna (Tabell 1). Kaniner i burar med ”defecation device (self-cleaning)” (ej närmare preciserat) hade en prevalens på 48,71 % (265/544) till skillnad från 92,95 % (1002/1078) hos de kaniner vars burar saknade denna funktion (Qiao et al., 2012).

Det är vanligt att en individ är infekterad av flera arter samtidigt, vilka arter som är vanligast varierar från olika regioner (El-Shahawi et al., 2012; Jing et al., 2011; Qiao et al., 2012).

Tabell 1. Förekomst av *Eimeria*-oocystor i träckprov från kaniner i olika ålderskategorier.

Ålder	Prevalens (%) (antal positiva prov/antal prov)	
	Qiao et al., 2012	Jing et al., 2011
< 3 månader	97,60 (611/626)	51,5 (105/204)
3-6 månader	79,11(447/565)	32,1 (35/109)
> 6 månader	48,49 (209/431)	27,9 (41/147)

Patologi och patogenicitet

I en prevalensstudie av Qiao et al. (2012) undersöktes avföringsprover från totalt 1 622 kaniner. Även de kliniska symptomen observerades. De drog slutsatsen att *E. perforans*, *E. coecicola* samt *E. exigua* inte gav några kliniska symptom. *E. irresidua*, *E. piriformis*, *E. media* och *E. magna* gav något försämrad tillväxt och diarré medan *E. flavescens* och *E. intestinalis* hade hög patogenicitet hos framför allt unga djur och orsakade viktförlust och kraftig diarré. Coudert et al. (1995) studerade experimentellt infekterade djur och delade in koccidierna i grupper baserat på deras patogenicitet: Icke-patogena (*E. coecicola*), ringa patogena (*E. perforans*, *E. exigua* och *E. vej dovskyi*), milt patogena eller patogena (*E. irresidua*, *E. piriformis*, *E. media* och *E. magna*) samt kraftigt patogena (*E. flavescens* och *E. intestinalis*). Diffusa symptom och subkliniska fall förekommer dock ofta (Jing et al., 2011). Många vuxna är även symptomfria (Qiao et al., 2012). *E. stiedae*, som angriper levern, kan också ge kraftiga symptom som nedsatt aptit, slöhet och dödsfall (Barriga & Arnoni, 1979; Cam et al., 2008).

För att förstå infektionernas patogenes beskrivs nedan *E. stiedae* och *E. flavescens* mer ingående.

E. flavescens

I en studie av *E. flavescens* inokulerades kaniner experimentellt med doser mellan 0-15 000 oocystor (Gregory & Catchpole, 1986). Minskad kroppsvikt, minskat födointag, diarré och dödlighet förekom. Patologiska förändringar i tarmen kunde ses från och med dag sju efter inokulation, i detta läge kunde gameter ses i stamceller i ceacums kryptor. Vid kraftiga infektioner gjorde detta att kryptorna inte kunde regenerera nya celler till ytepitelet. Följden blev spridda förändringar i ceacums slemhinna, både mikro- och makroskopiska. Mikroskopiskt sågs att infekterade celler började separera från närliggande celler och basalmembranet, liksom infiltration av inflammatoriska celler i lamina propia. Slemhinnan var förtjockad och ödematös med vitaktiga områden. De flesta dödsfallen inträffade tio dagar efter inokulation. Hos många av de avlidna kaninerna sågs bakterieinfektioner i nekrotiska

områden i tarmslemhinnan men även på andra platser i kroppen. Man drog slutsatsen att kaninerna dött till följd av en kombination av uttorkning och bakterieinfektioner i vävnader.

E. stiedae

I en studie av bland annat *E. stiedae*s patologi inokulerades kaniner experimentellt med 40 000 oocystor (Cam et al., 2008). De kliniska symtom som sågs var minskad aptit, slöhet, mild gulsot och utspänd buk. Patologiska förändringar i lever och gallblåsa kunde ses både mikro- och makroskopiskt. Makroskopiskt sågs en förstorad lever med dilaterade gallgångar och gallblåsa. Gulvita knölar i olika storlekar fanns på leverns yta. Mikroskopiskt sågs hyperplastiska förändringar i de dilaterade gallgångarnas epitel. I epitelcellerna fanns olika utvecklingsstadier av *E. stiedae*. Fibrös vävnad och infiltration av lymfocyter och inflammatoriska celler sågs i både gallgångarna och i leverparenkymet. I leverparenkymet fanns även nekrotiska områden.

Likartade symptom och patologiska fynd har beskrivits hos kaniner som var naturligt infekterade med *E. stiedae*, här sågs dock även diarré och dödsfall om behandling inte sattes in (Singla et al., 2000). Det bör noteras att även *E. coeciola* kan orsaka förändringar i levern via inflammatoriska och immunologiska reaktioner trots att dess infektionsplats är tarmen (Al-Quraishy et al., 2011). Bland annat observerades infiltration med immunceller runt centralvenen, dilaterade sinusoider och hypertrofi av kupfferceller (speciella makrofager som finns i levern).

Infektionsdos och mortalitet

Vid experimentiell infektion med *E. stiedae* sågs en dödlighet på 80 % efter inokulation med 10^5 oocystor, medan dödligheten sjönk till 40 % efter en infektion med 10^4 (Barriga & Arnoni, 1979). Samma studie visade att lägre infektionsdoser som 10^2 och 10^3 oocystor inte orsakade några dödsfall men reduktion av tillväxt och viktförlust noterades.

På samma sätt har man vid experimentella infektioner med *E. intestinalis* sett att låga doser på 10^2 oocystor inte ger några symtom, alternativt försämrad tillväxt eller minskat födointag (Peeters et al., 1984). En dos på 10^3 oocystor gav däremot minskad tillväxt och vid högre infektionsdoser (10^4 , 10^5 eller 10^6 oocystor) sågs upp till 50 % dödlighet. Även kraftig viktsförlust, svaghet, matvägran, minskad mängd avföring och diarré noterades. I en annan studie av *E. intestinalis* registrerades mortalitet vid infektion med 6×10^3 och 6×10^4 oocystor samt oregelbunden diarré hos vissa individer (Coudert et al., 1993).

I en liknande studie av *E. magna* gavs doser från en oocysta upp till 4×10^4 (Licois et al., 1995). Inga dödsfall noterades och endast en mild diarré sågs efter den högsta infektionsdosen. En signifikant minskning i tillväxt, ökande med dosen, sågs dock. Efter ett par dagar var dock viktuppgången den samma i alla grupper.

En inokulerad *E. intestinalis* oocysta kan producera mellan $2-5 \times 10^6$ nya oocystor (Coudert et al., 1993), kaniner kan dock maximalt producera runt 10^8-10^9 oocystor oavsett *Eimeria*-art (Coudert et al., 1995).

Immunitet

Det finns flertalet studier som avhandlar immunitetsutvecklingen vid *Eimeria*-infektioner. Vanligtvis studeras detta genom att inokulera kaninerna med en dos av oocystor och därefter återinokulera djuren en tid senare. Studier av *E. magna* visar att immuniserade djur som återinokulerades inte minskade lika mycket i vikt eller utsöndrade lika stort antal oocystor (Licois et al., 1995). Studier av *E. intestinalis* visade också på en minskad eller helt reducerad oocystutsöndring samt en mildare sjukdomsbild (Coudert et al., 1993). Skyddet var i denna studie effektivt i minst åtta veckor (tiden mellan den tredje och fjärde återinokuleringen). Vid en studie av *E. coeciola* och *E. intestinalis* undersöktes vävnadsprover från avlivade inokulerade djur (Pakandl et al., 2006). Resultatet visade på en tydlig minskning av sporozoiter hos de immuniserade kaninerna. Fler återinokuleringar resulterar i en större motståndskraft mot senare infektioner (Coudert et al., 1993; Renaux et al., 2003).

Synergi med andra patogener

Kaniner kan drabbas av den allvarliga och smittsamma tarmsjukdomen epizootic rabbit enteropathy (ERE). Etiologin till sjukdomen har dock ännu inte fastställts men sjukdom kan framkallas genom inokulation med tarminnehåll från sjuka kaniner (Licois et al., 2006). I en studie inokulerades kaniner experimentellt med ERE samt *E. media* och *E. magna* (Coudert et al., 2000). En tydlig synergi mellan sjukdomarna noterades då både frekvensen av diarré och mortalitet ökade markant. Koccidier kan även förekomma tillsammans med *Escherichia coli* (både fritt i tarmlumen och fäst till slemhinnan), rotavirus, *Clostridium perfringens* och *Saccharomycopsis guttulata* hos sjuka kaniner (Peeters et al., 1984).

Experimentella infektioner med *E. intestinalis* visade att det skadade epitelet täcktes av koliforma bakterier och att mängden *E. coli* i avföringen ökade markant (Peeters et al., 1984). Liknande resultat sågs vid infektion av *E. flavescens* då bakterieinfektioner sågs i den förstörda slemhinnan och var enligt författarna en av dödsorsakerna (Gregory & Catchpole, 1986).

DISKUSSION

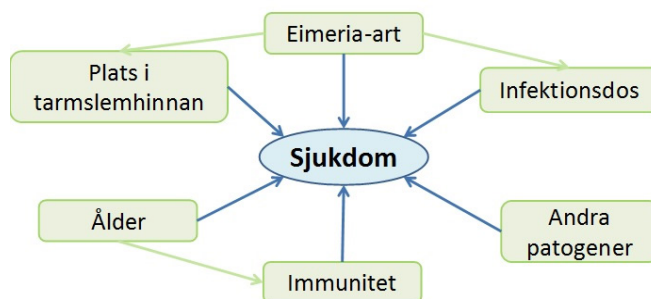
Prevalens

Det framgår tydligt att infektioner med *Eimeria* är vanligt förekommande. Stora variationer mellan olika kategorier som ålder och hållningsform har dock observeras (Jing et al., 2011; Qiao et al., 2012). Det är tydligt att unga kaniner drabbas av infektion och sjukdom i större utsträckning än äldre. Däremot skiljer sig den totala prevalensen mellan de två studierna. En avgörande skillnad skulle kunna vara att gruppen med lägre prevalens hade behandlats med koccidiostatika i förebyggande syfte. Koccidiostatika kan alltså minska förekomsten av parasiten, det bör dock noteras att prevalensen är relativt hög även i dessa grupper. Behandlingar var dock inte i fokus i denna litteraturstudie vilket gör att de inte kommer att diskuteras mer ingående.

Hos kaniner som hölls i mer hygieniska burar var prevalensen lägre (Qiao et al., 2012). Orsaken till detta kan härledas till parasitens livscykel. Parasiten har en fekal-oral smittspridning, för att oocysterna ska bli infektiösa krävs dock sporulering i miljön vilket tar cirka 2-4 dagar under normala förhållanden (Taylor et al., 2007). Detta gör att risken för smittspridning och återkontaminering reduceras kraftigt genom att kaninerna inte kommer i kontakt med sin gamla avföring. En god hygien är alltså en viktig parameter för att minska smittrycket och infektionsdosen vilket i sin tur kan påverka sjukdomens allvarlighetsgrad (se nedan).

Faktorer som påverkar sjukdomsbilden

Det är tydligt att många olika faktorer påverkar hur parasitinfektionen yttrar sig (Figur 1). De faktorer som framkommit i denna studie är *Eimeria*-art, värdjurets ålder, tidigare infektioner med samma *Eimeria*-art, infektionsdos samt förekomst av andra patogener.



Figur 1: Faktorer som påverkar sjukdomsbilden

Eimeria-art och patogenes

Olika arter har olika patogenicitet vilket har observerats både hos naturligt och experimentellt infekterade kaniner. Pakandl (2009) redogör för en teori att skillnader i patogenicitet kan kopplas till viken del av tarmslemhinnan som angrips. De arter som angriper kryptorna ger allvarligare skador och sjukdomsförlopp jämfört med de arter som angriper det ytliga epitelet. Denna teori stämmer överens med det som framkommit i denna litteraturstudie. *E. intestinalis* och *E. flavescens* som anses som kraftigt patogena angriper kryptorna medan *E. magna* som håller sig till villi och ger mildare symptom. Teorins trovärdighet ökar i och med att epitelcellerna regenereras från kryptorna, skador i dessa områden kan således både resultera i villusatrofi och störa kryptornas andra funktioner. Håller sig parasiten till villi kan det givetvis också ge epitelskador men de angripna cellerna kommer alltid att ersättas av nya så länge som kryptområdet är funktionellt. Vissa arter avviker dock från denna teori (Pakandl, 2009) vilket tyder på att det finns flera faktorer som påverkar patogeniciteten. Några andra aktuella parametrar har dock inte påträffats i litteraturen.

E. stiedae som angriper levern orsakar bland annat nekros av hepatocyter och epitelceller i gallgångarna (Cam et al., 2008). Den försämrade tillväxten som observeras hos många angripna djur skulle kunna orsakas av att skadorna ger en störning i leverns metabolism av exempelvis galla och proteiner. Denna teori stöds av resultat som visat att metaboliska störningar kan uppkomma vid angrepp av *E. stiedae*, bland annat noterades hypoproteinemi,

hypoglycemi samt cholestas (gallstas) som resulterade i bilirubinemi och lipemi (Barriga & Arnoni, 1981). Många drabbade kaniner har även ett minskat födointag vilket självfallet också kan ge en försämrad tillväxt. Vid höga infektionsdoser förekommer dödsfall vilket kan misstänkas vara kopplat till att kraftigare infektioner ger större skador i levern. Förekomst av diarré nämns inte i studier av experimentellt inokulerade kaniner till skillnad från rapporter om naturligt infekterade kaniner (Cam et al., 2008; Singla et al., 2000). Det är dock möjligt att naturligt infekterade kaniner även är angripna av tarmkoccidier som orsakar diarrén. Man kan även anta att vissa leverförändringar orsakas av tarmvarianterna då en tarminfektion kan ge upphov till kraftiga immunologiska reaktioner i levern (Al-Quraishy et al., 2011).

För att dra slutsatser om specifika *Eimeria*-arters patogenes bör man alltså hålla sig till studier av djur som inokulerats experimentellt. Likaså studier av olika infektionsdosers effekt och immunologiska reaktioner på infektionerna är lämpligare att utföra med experimentellt inokulerade kaniner då faktorer som förvärvad immunitet, behandling med koccidiostatika, olika hållningsformer och infektioner med flera arter kan påverka utfallet hos naturligt infekterade kaniner. Däremot behövs studier av naturligt infekterade kaniner för att undersöka prevalenser och sjukdomsförlopp ute i produktionen.

Infektionsdos

Studier av de mest patogena arterna som kan orsaka dödsfall (*E. flavescens*, *E. stiedai* samt *E. intestinalis*) visade att infektionsdosen är avgörande för hur sjukdomen yttrar sig (Barriga & Arnoni, 1979; Coudert et al., 1993; Peeters et al., 1984). Låga infektionsdoser gav inga eller milda symptom medan höga nivåer resulterade i hög mortalitet. *E. magna* anses som mindre patogen men även här kan en tydlig koppling mellan infektionsdos och kliniska symptom ses (Licois et al., 1995). Dessa observationer tyder på att det är en generell företeelse vilket gör att man kan dra slutsatsen att sjukdomsförloppet vid *Eimeria* spp infektioner på kanin är dosberoende. Det förklarar även de rapporter om att diffusa symptom och subkliniska fall förekommer.

Alder och immunitet

Unga kaniner uppvisar både en högre prevalens och kraftigare infektioner av parasiten jämfört med vuxna djur som många gånger inte uppvisar några symptom trots infektion (Jing et al., 2011; Qiao et al., 2012). Det finns olika teorier för att förklara detta faktum. En anledning som anges är att unga djur har långsammare regenerering av epitelceller vilket gör dem mer utsatta för skadorna som parasiten orsakar (Gelberg, 2012). Det finns dock brister i detta resonemang. Vid kraftiga infektioner och skador bör inte några dagars skillnad i regenereringshastighet spela någon större roll, framförallt inte om kryptorna är angripna. Moon (1971) visade i en studie på gris att epitelet i tunntarmen ersattes på 7-10 dagar hos nyfödda kulingar men när grisarna var tre veckor skedde det med en normal hastighet på 2-4 dagar. Koccidios är ett problem hos kaniner runt avvänjning vid cirka 6-8 veckors ålder. Regenereringshastigheten borde inte skilja nämnvärt mellan dessa ungar och vuxna kaniner om man antar att samma principer som för gris gäller.

En annan teori är unga kaniner inte tidigare utsatt för smittan och därmed inte har byggt upp något immunförsvar mot parasiten. Flera studier visar att upprepade infektioner med samma *Eimeria*-art ger en mildare sjukdomsbild och en lägre oocystutsöndring efter återinfektion (Coudert et al., 1993; Licois et al., 1995; Pakandl et al., 2006; Renaux et al., 2003). Detta tyder på att parasiten inte kan föröka sig effektivt och på så sett inte orsaka lika kraftiga skador i epitelet. Vid flera återinokuleringar kan kliniska symptom helt utebli trots infektionsdoser som i normala fall skulle ha orsakat kraftig sjukdom eller dödsfall (Renaux et al., 2003). Man kan således dra slutsatsen att kaniner får en adekvat immunisering mot parasiten. Fortun-Lamonthe och Bouillier (2007) beskriver även i sin översiktsartikel att immunologiska strukturer och normalfloran i tarmkanalen hos kaninungar kan ta upp till åtta veckor att utvecklas färdigt. Detta skulle också kunna vara en anledning till att unga djur är känsligare än vuxna. Det är även möjligt att det är en kombination av flera olika faktorer.

Andra patogener

Koccidier kan förekomma i samtidigt som andra patogener (Peeters et al., 1984). Hur detta påverkar patogenesen finns det dock sparsamt med studier kring *E. media* och *E. magna*, som är mildt patogena, ger kraftigare symptom i kombination med tarmsjukdomen ERE (Coudert et al., 2000). Etiologin till ERE är dock i dagsläget okänd (Licois et al., 2006). I experimentella studier av *E. flavescens* och *E. intestinalis* sågs att *E. coli* fäste till det skadade epitelet samt att mängden bakterier i avföringen ökade vilket tyder på en tillväxt i tarmen (Gregory & Catchpole, 1986; Peeters et al., 1984). *E. coli* kan förekomma som normalflora (dock i lågt antal) vilket betyder att kaninen inte behöver vara infekterat av något främmande agens. Dessa noteringar tyder på att koccidier kan samverka med andra patogener vilket påverkar sjukdomsbilden. Det är dock svårare att dra några konkreta slutsatser kring hur samt i vilken utsträckning detta sker på grund av dåligt underlag i litteraturen. För *E. stiedai* som angriper levern har jag inte kunnat hitta några uppgifter på saminfektioner med andra patogener.

Konklusion

Sammanfattningsvis kan det fastställas att *Eimeria*-koccidier kan ha en starkt negativ påverkan både på det enskilda djuret och på kaninproduktionen i stort på grund av parasitens höga prevalens och dess förmåga att orsaka sjukdom och mortalitet. Även mildare och diffusa symptom som minskning i tillväxt kan ge ekonomiska förluster i intensiv produktion. Sjukdomsbilden är dock till stor del beroende av faktorer som art av parasit, värddjurets ålder, infektionsdos, förvärvad immunitet samt förekomst av andra patogener.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Al-Quraishy, S., Metwaly, M.S., Dkhil, M.A., Abdel-Baki, A.A & Wunderlich, F. (2011). Liver response of rabbits to *Eimeria coecicola* infections. *Parasitology Research*, 110, 901-11.
- Barriga, O & Arnoni, J.V. (1979). *Eimeria stiedae*: weight, oocyst output, and hepatic function of rabbits with graded infections. *Experimental Parasitology*, 48, 407-14.
- Barriga, O.O & Arnoni, J.V. (1981). Pathophysiology of hepatic coccidiosis in rabbits. *Veterinary Parasitology*, 8, 201-210.

- Cam, Y., Atasever, A., Eraslan, G., Kibar, M., Atalay, O., Beyaz, L., Inci, A & Liman, BC. (2008). *Eimeria stiedae*: experimental infection in rabbits and the effect of treatment with toltrazuril and ivermectin. *Experimental Parasitology*, 119, 164-72.
- Coudert, P., Licois, D & Zonnekeyn, V. (2000). Epizootic Rabbit Enterocolitis and coccidiosis: a criminal conspiracy. In: Proceeding of the 7th World Rabbit Congress, Valencia, Spain, 4-7 july 2000. *World Rabbit Science*, 8, 215-218.
- Coudert, P., Licois, D., Provôt, F & Drouet-Viard, F. (1993). *Eimeria* sp. from the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): pathogenicity and immunogenicity of *Eimeria intestinalis*. *Parasitology Research*, 79, 186-90.
- Coudert P., Licois D & Drouet-Viard F. (1995). *Eimeria* species and strains of the rabbits. In: Eckert, J., Braun, R., Shirley, M.W & Coudert, P (Eds.), *Guidelines on techniques in coccidiosis research*. European Commission, Directorate-General XII, Science, Research and Development Environment Research Programme, 52–73.
- El-Shahawi, G.A., El-Fayomi, H.M & Abdel-Haleem, H.M. (2012). Coccidiosis of domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) in Egypt: light microscopic study. *Parasitology Research*, 110, 251–258.
- Fortun-Lamonthe, L & Bouillier, S. (2007). A review on the interactions between gut microflora and digestive mucosal immunity. Possible ways to improve the health of rabbits. *Livestock Science*, 107, 1-18.
- Gelberg, H.G. (2012). Alimentary system and the peritoneum, omentum, mesentery and peritoneal cavity. In: *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 5th edition (Eds. Zachary, J.F & McGavin, M.D). Elsevier: St Louis.
- Grant, T.D & Specian, R.D. (2001). Epithelial cell dynamics in rabbit cecum and proximal colon P1. *The Anatomical Record*, 264, 427-37.
- Gregory, M.W & Catchpole, J. (1986). Coccidiosis in rabbits: the pathology of *Eimeria flavescens* infection. *International Journal for Parasitology*, 16, 131-45.
- Harcourt-Brown, H. (2003). *Textbook of Rabbit Medicine*. Philadelphia: Elsevier Science.
- Jing, F., Yin, G., Liu, X., Suo, X. & Qin, Y. (2011). Large-scale survey of the prevalence of *Eimeria* infections in domestic rabbits in China. *Parasitology Research*, 110, 1495-500.
- Licois, D., Coudert, P & Marlier, D. (2006). Epizootic rabbit enteropathy. In *Recent advances in rabbit sciences* (eds. Maertens L, Coudert P), 163-170. Institute for Agricultural and Fisheries Research (ILVO), Melle, Belgium.
- Licois, D., Coudert, P., Bahagia, S & Rossi, G.L. (1992). Characterisation of *Eimeria* species in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): endogenous development of *Eimeria intestinalis* Cheissin, 1948. *Journal of Parasitology*, 78, 1041–1046.
- Licois, D., Coudert, P., Drouet-Viard, F & Boivin, M. (1995). *Eimeria magna*: immunogenicity and selection and characterization of a precocious line. *Veterinary Parasitology*, 60, 27–35.
- Moon, H. W. (1971). Epithelial cell migration in the alimentary mucosa of the suckling pig. *Experimental Biology and Medicine*, 137, 151-154.
- Pakandl, M. (2009). Coccidia of rabbit: a review. *Folia Parasitologica*, 56, 153-66.
- Pakandl, M., Cerník, F & Coudert, P. (2003). The rabbit coccidium *Eimeria flavescens* Marotel and Guilhon, 1941: an electron microscopic study of its life cycle. *Parasitology Research*, 91, 304-11.

- Pakandl, M., Sewald, B & Drouet-Viard, F. (2006). Invasion of the intestinal tract by sporozoites of *Eimeria coecicola* and *Eimeria intestinalis* in naive and immune rabbits. *Parasitology Research*, 98, 310–316.
- Peeters, J.E., Charlier, G., Antoine, O & Mammerickx, M. (1984). Clinical and pathological changes after *Eimeria intestinalis* infection in rabbits. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 31, 9-24.
- Peeters, J.E., Pohl, P & Charlier, G. (1984). Infectious agents associated with diarrhoea in commercial rabbits: a field study. *Annals of Veterinary Research*, 15, 335-40.
- Qiao, J., Meng, Q.L., Cai, X.P., Tian, G.F., Chen, C.F., Wang, J.W., Wang, W.S., Zhang, Z.C., Cai, K.J., Yang, L.H. (2012). Prevalence of coccidiosis in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Northwest China. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11, 517-520.
- Renaux, S., Quéré, P., Buzoni-Gatel, D., Sewald, B., Le Vern, Y., Coudert, P & Drouet-Viard, F. (2003). Dynamics and responsiveness of T-lymphocytes in secondary lymphoid organs of rabbits developing immunity to *Eimeria intestinalis*. *Veterinary Parasitology*, 110, 181-95.
- Shazly, M., Muborak, M., AL-Rasheid, K.A.S., AI-Ghamdy, A & Bashtar, A.R. (2005). Light and electron microscopic studies of *Eimeria magna* infecting the domestic rabbit, *Oryctolagus cuniculus* from Saudi Arabia. I. Asexual developmental cycles. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 12, 1-9.
- Singla, L.D., Juyal, P.D & Sandhu, B.S. (2000). Pathology and therapy in naturally *Eimeria stiedae*-infected rabbits. *Journal of Protozoology Research*, 10, 185-191.
- Sjaastad, O.V., Sand, O & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*, 2nd ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Taylor, M.A., Coop, R.L & Wall, R.L. (2007). *Veterinary Parasitology*, 3rd ed. Oxford: Blackwell publishing